

На правах рукописи



Лекарев Владимир Юрьевич

**Экспериментальное обоснование и клиническая валидация тулиевой волоконной
литотрипсии**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сорокин Николай Иванович

Научный консультант:

доктор физико-математических наук, профессор

Евтихий Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Мартов Алексей Георгиевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, кафедра урологии и андрологии, заведующий кафедрой

Меринов Дмитрий Станиславович – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел эндоурологии, заведующий отделом

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» июня 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь является одним из самых распространенных урологических заболеваний, занимает второе место среди урологических заболеваний, и встречается не менее чем у 3% населения. При этом имеются существенные отличия по данному показателю в различных странах. В Европе показатель распространенности МКБ колеблется в пределах 5-10%, в США – 7-15%, в Канаде – 12%, в арабских странах достигает 20%, а странах Восточного полушария – около 1-5%. В развитых странах мира, например, в Швеции, Канаде, США, встречаемость достигает более 10% (Scales C.D.,2012). В связи с изменениями состояния здоровья населения в настоящее время актуальность социальной и экономической значимости нефролитиаза возрастает. В последние годы это заболевание чаще встречается у лиц старше 50 лет, что связано со старением населения планеты в развитых странах, а также с нарастающей гиподинамией, изменением режима питания и ухудшением экологической обстановки на земном шаре. В возрасте от 65 до 69 лет МКБ выявляется у мужчин в 8,8% случаев и у женщин в 5,6%, тогда как в возрасте от 30 до 34 лет этот показатель составляет 3,7% и 2,8%, соответственно (Indridason O.S.,2009). При этом больные мочекаменной болезнью составляют 30-40% всего контингента урологических стационаров (Дзеранов Н.К., 2003). В Российской Федерации с 2005 по 2016 годы отмечено прогрессивное увеличение распространенности МКБ. Прирост числа зарегистрированных случаев за 12-летний период составил 34%, а прирост случаев, учтенных впервые в жизни - 27,3%. Общее количество зарегистрированных взрослых больных МКБ в 2005 году составило 646532, а в 2016г. – 866742 (Аполихин О.И., 2018). Наряду с ростом заболеваемости мочекаменной болезнью отмечается высокая частота рецидива заболевания, достигающая 50-75% в интервале 5-10 лет (Каприн А.Д., 2016). Таким образом, можно сделать вывод, что уровень распространенности МКБ во всех странах мира прогрессивно растет. Из вышеизложенного следует, что диагностика и лечение пациентов с мочекаменной болезнью представляет собой как важную медицинскую, так и социально-экономическую проблему, требующую развития высокоэффективных методов малоинвазивного оперативного лечения. В последние годы доля малотравматичных хирургических методов лечения нефролитиаза значительно увеличилась (Такааки I., 2017). Миниатюризация эндоскопических инструментов, выполнение мини-, ультрамини-, микрочрескожных нефролитотрипсий, ретроградной интратрениальной хирургии с использованием ригидного и гибкого эндоскопов, требуют применения лазера, как единственно возможного инструмента для литотрипсии (Д.В. Платонова, 2015). В настоящее время литотрипсия с использованием лазерного аппарата на алюмоиттриевом гранате, активированном ионами гольмия (Ho:YAG), с

длиной волны излучения 2,1 мкм является «золотым стандартом» для разрушения мочевых камней. За два десятилетия использования гольмиевый лазер зарекомендовал себя эффективным и безопасным инструментом для разрушения мочевых камней (Рапопорт Л.М., 2018). Поиск новых возможностей для увеличения эффективности дробления конкрементов, уменьшения длительности операции, и, следовательно, повышения рентабельности применения лазерных технологий остаётся актуальным. Так, до недавнего времени считалось, что дробление камней с использованием тулиевого лазера невозможно. Однако это мнение было основано на опыте применения тулиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,01 мкм с непрерывным режимом излучения. В последние годы большой интерес стали вызывать волоконные лазеры, активированные ионами тулия, с длиной волны излучения 1,94 мкм (Дупов А, 2017). Коэффициент поглощения воды для излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в 4,3 раза выше, чем для гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм (Мартов А.Г., 2018). Эта разница должна приводить к увеличению эффективности и скорости дробления, что в свою очередь ведет к уменьшению времени операции. Кроме того, тулиевый волоконный лазер имеет гораздо больше возможностей выбора параметров излучения для обеспечения наилучшего клинического эффекта и обеспечения безопасности лечения. Тулиевый волоконный лазер по своему строению более надежный и долговечный, в отличие от кристаллического гольмиевого лазера, что может определять «экономические выгоды» его применения (Трахер О., 2019).

Степень её разработанности

Эффективность и безопасность использования гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм в литотрипсии доказана. Однако с целью улучшения результатов лечения больных с мочекаменной болезнью разрабатывались лазерные установки, превосходящие по некоторым техническим и физическим параметрам излучения гольмиевый лазер с длиной волны 2,1 мкм. До настоящего времени проводились экспериментальные исследования, в которых изучались эффективность и безопасность литотрипсии *in vitro* с использованием излучения маломощных (максимальная пиковая мощность -100 Вт) тулиевых волоконных лазеров с длиной волны 1,9 мкм. Сотрудники НТО ИРЭ-ПОЛЮС и Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета разработали тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт. Проведены эксперименты по сравнительному анализу эффективности и безопасности литотрипсии *in vitro* с использованием TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт). В ходе экспериментов изучались такие параметры, как скорость литотрипсии, степень ретропульсии, порог ретропульсии, температурные изменения ирригационной жидкости во время дробления. Наряду с этим важной частью работы явилось изучение механизма разрушения камней при воздействии

на них излучением TFL. И наконец, нами была подтверждена возможность использования TFL в клинической практике.

Цели и задачи

Цель исследования - оценка возможности применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт для литотрипсии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность литотрипсии (скорость литотрипсии) с использованием излучения TFL в режимах «фрагментация» и «распыление» в сравнении с Ho:YAG (120 Вт) в эксперименте.

2. Провести сравнительную оценку безопасности литотрипсии с использованием TFL и Ho:YAG (120 Вт).

3. Провести сравнительный анализ степени и порогов ретропульсии камней при использовании излучения TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт).

4. Изучить механизм литотрипсии с использованием излучения TFL.

5. Подтвердить возможность дробления камней в органах мочевой системы с использованием излучения TFL (клиническая валидация) путем выполнения миниперкутанной нефролитотрипсии, уретеролитотрипсии, контактной цистолитотрипсии.

Научная новизна

Разработанный тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт, который будет использоваться в нашей работе, является в настоящее время единственным в своем роде и данный опыт является первым в мире.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана более высокая эффективность литотрипсии с использованием TFL в сравнении с литотрипсией с использованием Ho:YAG (120 Вт) в эксперименте. Доказаны более низкая степень и более высокий порог ретропульсии сферических гипсовых фантомов при использовании излучения TFL в сравнении с излучениями Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) в эксперименте. Подтверждена безопасность применения TFL в литотрипсии в эксперименте. Изучен механизм дробления камней с использованием TFL в эксперименте. Проведена клиническая валидация тулиевой волоконной литотрипсии путем выполнения пациентам с камнями в почках, мочеточниках и мочевом пузыре, миниперкутанной нефролитотрипсии, уретеролитотрипсии и контактной цистолитотрипсии.

Методология и методы исследования

В нашей работе планируется:

- анализ химического состава конкрементов, удаленных хирургическим путем у пациентов с мочекаменной болезнью;

- оценка скорости дробления конкрементов и гипсовых фантомов с использованием излучений TFL и Ho:YAG (120 Вт) в режимах «фрагментация» и «распыление»;
- оценка степеней и порогов ретропульсии сферических гипсовых фантомов BegoStone диаметром 6 мм при воздействии на них одиночными импульсами излучений TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) путем измерения длины смещения гипсовых фантомов;
- измерение температур входящей в кювету, выходящей из кюветы ирригационной жидкости и жидкости внутри кюветы при выполнении литотрипсии с использованием TFL и Ho:YAG (120 Вт) при помощи термопар;
- микроскопическая оценка глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой домашней свиньи мужского пола после воздействия на неё излучением TFL;
- изучение механизма тулиевой волоконной литотрипсии;
- для получения достоверных результатов материал будет подвержен статистическому анализу;
- на основании полученных результатов проведенных экспериментов выполнение пациентам с камнем (-ями) в почке, мочеточнике и мочевом пузыре литотрипсии с использованием излучения TFL.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность литотрипсии в эксперименте с использованием TFL выше в сравнении с использованием Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления камней из кальций-оксалат моногидрата в режиме «распыление» излучением TFL выше в 4,1 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления гипсовых фантомов в режиме «распыление» излучением TFL выше в 4,4 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость разрушения смешанных (кальций-оксалат моногидрат (47%)/фосфат (53%)) камней в режиме «распыление» с использованием излучения TFL выше в 2,9 раз в сравнении с излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления камней из мочевой кислоты в режиме «распыление» излучением TFL выше в 2,3 раза, нежели Ho:YAG (120 Вт). Скорость разрушения камней из мочевой кислоты в режиме «фрагментация» излучением TFL выше до 2,3 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт).

2. Выполнение литотрипсии с использованием TFL в эксперименте безопасно. Рост температуры ирригационной жидкости в экспериментальных кюветах одинаковый при использовании TFL и Ho:YAG (120 Вт) с равными параметрами излучения и скоростями потока ирригационной жидкости. При воздействии излучением TFL на стенку удаленного мочеточника карликовой свиньи на расстоянии ≥ 1 мм повреждения отсутствуют.

3. Порог ретропульсии для излучения TFL в 5 и 2 раза выше, чем для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Степень ретропульсии при

использовании излучения TFL ниже, нежели для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт).

4. Механизм литотрипсии при использовании излучения TFL в основном обусловлен за счет взрывного кипения воды в поровом пространстве конкремента (фототермический механизм). Дополнительным механизмом литотрипсии является фотомеханический, при котором в процессе поглощения лазерного излучения водой формируется кавитационный пузырь, формирующий ударную волну путем схлопывания.

Степень достоверности и апробации результатов

Использование в диссертационной работе 454 наблюдений в экспериментах, а также статистической обработки данных обеспечивает высокую степень достоверности и обоснованности полученных результатов. Основные положения диссертации доложены на конгрессе Американской ассоциации урологов в 2017 году «Thulium lithotripsy: from experiment to clinical practice», на конгрессе Американской ассоциации урологов в 2018 году «First clinical study on SuperPulse thulium fiber laser for lithotripsy», на VI международном конгрессе АМУР «Будущее урологии» в июне 2019 года «Тулиевая литотрипсия», на 34 конгрессе Европейской ассоциации урологов в 2019 году, на XXI конгрессе Российского общества урологов в 2021 году «Механизм тулиевой волоконной литотрипсии и её клиническая эффективность».

Апробация диссертации состоялась на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 09.09.2022г.

Внедрение результатов исследования в практику

Акт №104 от 11.07.2022г. - основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Лекарева Владимира Юрьевича на тему «Экспериментальное обоснование и клиническая валидация тулиевой волоконной литотрипсии» внедрены в лечебный процесс Института урологии и репродуктивного здоровья человека УКБ №2. Акт №112 от 11.07.2022г. - основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Лекарева Владимира Юрьевича на тему «Экспериментальное обоснование и клиническая валидация тулиевой волоконной литотрипсии» внедрены в учебный процесс Института урологии и репродуктивного здоровья человека при изучении дисциплины Урология, читаемой студентам (аспирантам) по направлению подготовки (специальности) 3.1.13. Урология и андрология.

Личный вклад автора

Вклад автора в данной диссертационной работе является определяющим и заключается в том, что автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования, а именно: в экспериментах по определению скорости литотрипсии и температуры ирригационной

жидкости, по оценке степени ретропульсии, глубины и ширины абляции с использованием излучения TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт). Наряду с этим автор проводил эксперимент по определению механизма литотрипсии. Автором создана база данных экспериментов и пациентов для выполнения последующей статистической обработки, написаны все главы диссертационной работы (в том числе, предложены некоторые схематические изображения, призванные облегчить восприятие изложенного материала), сформулированы выводы, практические рекомендации, а также положения, выносимые на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом научной специальности 3.1.13. Урология и андрология в диссертации разработаны теоретические и методические положения по оценке эффективности и безопасности применения TFL в литотрипсии в эксперименте и клинической практике. Использование данных положений в клинической урологии может улучшить результаты хирургического лечения больных с мочекаменной болезнью. В соответствии с областью исследования специальности 3.1.13. Урология и андрология область настоящего диссертационного исследования включает экспериментальную разработку нового аппарата для оперативного лечения больных с камнями в мочевыделительной системе и внедрение его в клиническую практику. Суть метода заключается в использовании излучения TFL в дроблении камней.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Структура и объём консультации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, в котором российских – 10, зарубежных - 89. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц, 7 графиков, 6 диаграмм, 18 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Для решения вышеперечисленных задач были проведены эксперименты с использованием 3 лазерных установок: тулиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт (Super Pulse Tm fiber laser (TFL), Россия),

гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны излучения 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт (Но:YAG (100 Вт), Lumenis, Израиль) и гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны излучения 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт (Но:YAG (120 Вт), Lumenis, Израиль) (Таблица 1).

Таблица 1 – Технические характеристики лазерных установок, используемых в экспериментах

	Lumenis VersaPulse Power Suite P100	Lumenis Pulse 120H	TFL (Super Pulse Tm fiber Laser)
Длина излучения, нм	2100		1940
Длительность импульса, мкс	127 – 300	140 – 1100	200 – 12000
Энергия импульса, Дж	0,2 – 3,5	0,2 – 6,0	0,025 - 6,0
Максимальная пиковая мощность, Вт	10000		500
Максимальная средняя мощность, Вт	100	120	50
Максимальная частота, Гц	50	80	2000
Волокно	275 мкм (SlimLine 200, Lumenis, Israel)		200 мкм, 400 мкм и 600 мкм (Low OH Silica/Silica Fibers - ZLWF, “Z-light”, Livani, Latvia)

В экспериментальной части нашей работы использовались конкременты, извлеченные хирургическим путем из почек, мочевого пузыря и гипсовые фантомы. Камни, заблаговременно удаленные из почек и мочевого пузыря хирургическими методами (чрескожная нефролитотрипсия с литоэкстракцией, лапароскопическая пиелолитотомия, цистолитотомия), подвергались химическому анализу. Эффективность литотрипсии в эксперименте *ex vivo* определялась путем оценки скорости разрушения камней и кубических гипсовых фантомов с использованием различных параметров излучения TFL и Но:YAG (120 Вт) в режимах

«фрагментация» (энергия импульса $\geq 0,8$ Дж) и «распыление» (энергия импульса $\leq 0,5$ Дж) (Рисунок 1).

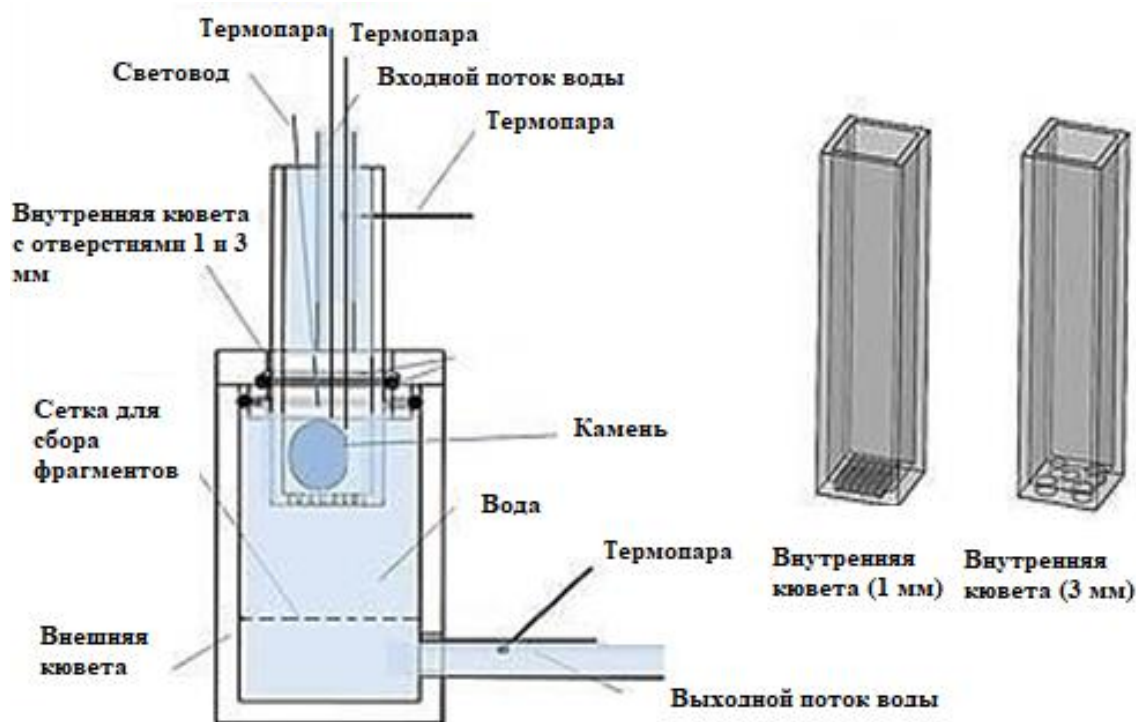


Рисунок 1 – Схематическое изображение установки, используемой в эксперименте, при выполнении дробления камней/гипсовых фантомов с использованием излучения TFL и Ho:YAG (120 Вт)

Безопасность литотрипсии оценивалась путем измерения температуры ирригационной жидкости на входе в кювету, внутри кюветы и на выходе из кюветы при определенной скорости потока ирригационной жидкости в процессе литотрипсии (Рисунок 1). Наряду с этим в рамках оценки безопасности литотрипсии в эксперименте были измерены глубина и ширина абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи после того, как на него воздействовали излучением TFL не более чем за 1 час после удаления его из организма карликовой свиньи. А также определена дистанция безопасного расположения конца лазерного волокна от стенки удаленного мочеточника в процессе лазерного воздействия.

Степень ретропульсии оценивалась в эксперименте путем измерения смещения гипсовых фантомов при использовании одиночных импульсов излучений TFL, Ho:YAG (120 Вт) и Ho:YAG (100 Вт) (Рисунок 2).

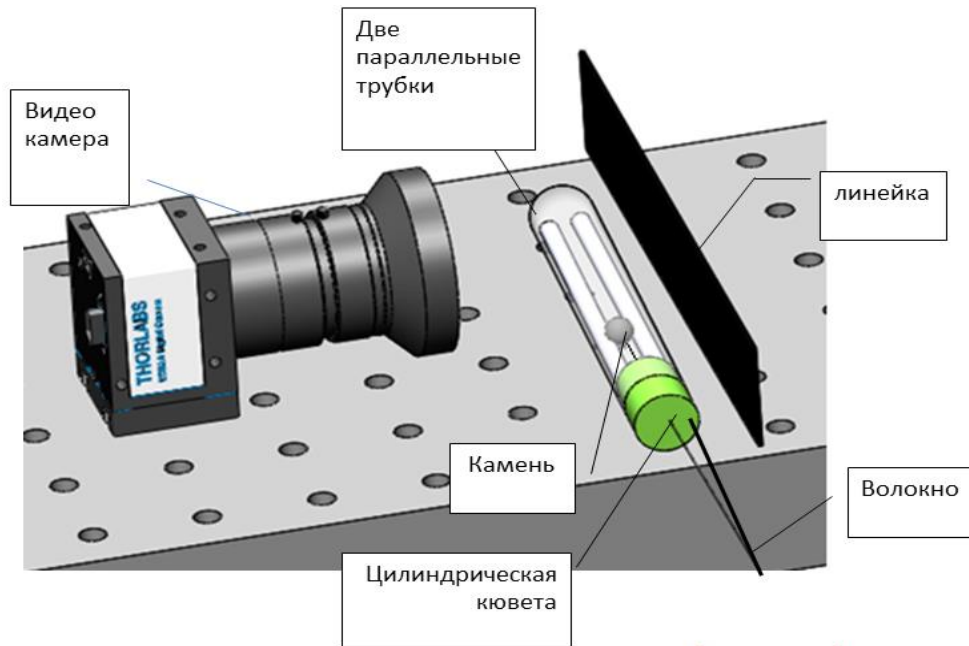


Рисунок 2 – Схематическое изображение установки, используемой в эксперименте, в ходе которого оценивалась степень и пороги ретропульсии сферических гипсовых фантомов при воздействии на них излучением TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт)

Эксперимент по определению механизма тулевой волоконной литотрипсии выполнялся в наполненной раствором 0,9% хлорида натрия комнатной температуры прозрачной кювете с использованием фантомов камней (BegoStone) в виде куба с размером грани 5 мм и с параметрами излучения: $0,2 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 10 \text{ Вт}$, длительность импульса = 400 мкс, пиковая мощность = 500 Вт. В кювете рядом с торцом лазерного волокна устанавливались широкополосный и игольчатый гидрофоны для регистрации акустических сигналов. Оптическая регистрация лазероиндуцированных гидродинамических процессов, происходящих вблизи торца волокна в воде, производилась с помощью скоростной камеры на скорости 4000 кадров в секунду (Рисунок 3).

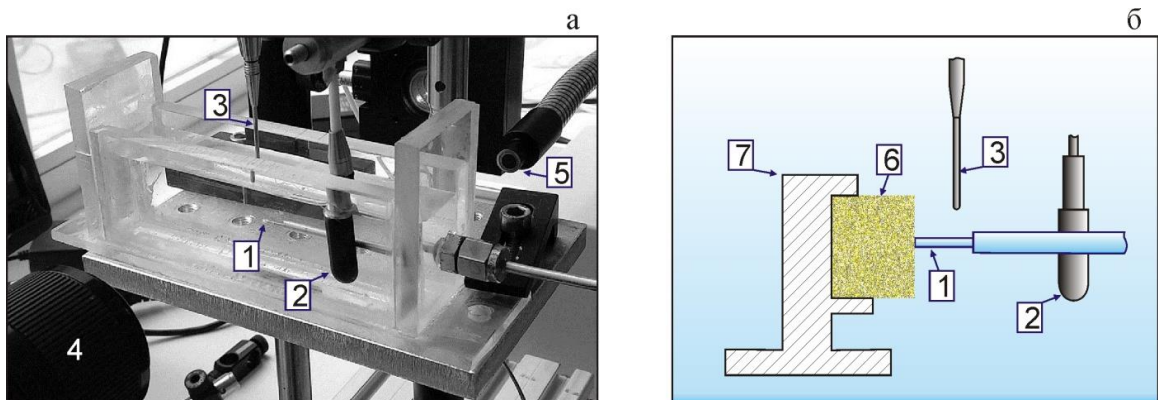


Рисунок 3 – Экспериментальная установка для исследования лазероиндуцированных гидродинамических процессов вблизи торца лазерного волокна (а) и схема конфигурации элементов при лазерном воздействии на гипсовый фантом (б). 1 - торец волокна, 2 - широкополосный гидрофон 8103, 3 - игольчатый гидрофон, 4 - объектив скоростной камеры Fastcam SA-3, 5 - фронтальная подсветка, 6 - гипсовый фантом, 7 - держатель

РЕЗУЛЬТАТЫ

Максимальная скорость тулиевой волоконной литотрипсии была отмечена при использовании параметров излучения $5 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 50 \text{ Вт}$, равная $10,34 \text{ мг/сек}$, а минимальная, равная $0,4 \text{ мг/сек}$, наблюдалась в режиме $0,2 \text{ Дж} \times 20 \text{ Гц} = 4 \text{ Вт}$ (Таблица 2). На основании этих данных видно, что скорость литотрипсии увеличивается прямо пропорционально увеличению средней мощности лазерного излучения.

Таблица 2 – Значения скорости литотрипсии (мг/сек) в группе использования TFL (N – количество наблюдений, M – среднее значение, σ – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин))

Тип камня - режимы (Дж x Гц = Вт)	N	M	σ	Me	Min	Max	V
<u>BegoStone - 0,2 x 20 = 4</u>	30	<u>0,40</u>	0,03	0,41	0,24	0,42	24
Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8	30	0,70	0,12	0,71	0,51	0,89	60
Кальций оксалат моногидрат - 0,8 x 50 = 40	10	3,63	0,29	3,64	3,34	3,92	24
Смешанные - 0,2 x 40 = 8	30	0,89	0,05	0,88	0,78	0,98	24
Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16	33	2,13	0,07	2,14	1,98	2,21	24
Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 16 = 8	10	0,91	0,22	0,87	0,72	1,15	40
Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 80 = 40	10	3,90	0,70	3,86	3,22	4,62	24
Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 10 = 8	10	1,06	0,19	1,05	0,88	1,26	24
Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 20 = 16	10	1,45	0,53	1,29	1,02	2,04	40
Камни из мочевой кислоты - 1 x 8 = 8	10	1,24	0,31	1,16	0,98	1,57	24
Камни из мочевой кислоты - 1 x 10 = 10	30	2,70	0,23	2,69	2,16	3,08	24
Камни из мочевой кислоты - 1,5 x 5 = 8	10	0,97	0,10	0,99	0,85	1,05	24
<u>Камни из мочевой кислоты - 5 x 10 = 50</u>	33	<u>10,34</u>	0,29	10,37	9,91	10,96	320

Наибольший интерес в работе представляют анализ сравнительных результатов тулиевой волоконной и гольмиевой литотрипсии. При разрушении камней из мочевой кислоты в режимах $5 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 50 \text{ Вт}$, $1 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 10 \text{ Вт}$ и $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$ скорость

тулиевой волоконной литотрипсии выше в 2,3; 1,3; и 2,3 раза, чем при гольмиевой, соответственно. Скорость разрушения гипсовых фантомов в режиме 0,2 Дж x 20 Гц = 4 Вт в 4,4 раза выше при использовании излучения TFL в сравнении с Ho:YAG (120 Вт). Дробление в режиме 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт смешанных камней и камней из кальций-оксалат моногидрата излучением TFL происходит быстрее в 2,9 и 4,1 раза, соответственно (Таблица 3).

Таблица 3 – Значения скорости литотрипсии с использованием Ho:YAG (120 Вт) и TFL при сравнимых показателях излучения

Тип камня и режим (Дж x Гц = Вт)	Ho:YAG (120 Вт)		TFL		p
	N	Средняя скорость литотрипсии, мг/с	N	Средняя скорость литотрипсии, мг/с	
BegoStone - 0,2 x 20 = 4	30	0,09±0,01	30	0,4±0,03	<0,05
Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8	30	0,17±0,02	30	0,7±0,12	<0,05
Смешанные - 0,2 x 40 = 8	30	0,31±0,04	30	0,89±0,05	<0,05
Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16	30	0,92±0,02	33	2,13±0,07	<0,05
Камни из мочевой кислоты - 1 x 10 = 10	30	2,02±0,15	30	2,7±0,23	<0,05
Камни из мочевой кислоты - 5 x 10 = 50	30	4,54±0,67	33	10,34±0,29	<0,05

Рост температуры ирригационной жидкости прямо пропорционально зависел от роста средней мощности излучения лазера ($p < 0,05$). Максимальный рост температуры был зарегистрирован при параметрах излучения тулиевого волоконного лазера 0,8 Дж x 50 Гц = 40 Вт. На рост температуры ирригационной жидкости влияет скорость её потока. Так, при излучении в режиме 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт и скорости потока жидкости равной 320 мл/мин температура в среднем увеличилась на 2,07°C. Тогда как при излучении TFL в режимах, в которых регистрировались максимальные значения роста температуры, скорость потока ирригационной жидкости составляла 24 мл/мин.

Таблица 4 – Сравнительные значения роста температур ирригационной жидкости при аналогичных показателях излучения Ho:YAG (120 Вт) и TFL лазеров и типов камней (N – количество наблюдений, M – среднее значение (°C))

Тип камня и режим (Дж x Гц = Вт)	Ho:YAG (120 Вт)		TFL		p
	N	M	N	M	
Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8	30	1,95	30	1,94	0,689
Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16	30	9,82	33	9,77	0,564
Смешанные - 0,2 x 40 = 8	30	5,31	30	5,34	0,647

Как видно из Таблицы 4, при аналогичных режимах излучения TFL и Ho:YAG(120 Вт) со скоростью потока ирригационной жидкости 24 мл/мин достоверно значимых различий между значениями роста температуры жидкости не было.

Степень ретропульсии гипсовых фантомов при использовании TFL в несколько раз ниже в сравнении с Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) при одинаковых энергиях импульса. Наряду с этим линейное смещение камня при воздействии излучением Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) начинался при энергии импульса 0,2 Дж и 0,5 Дж, соответственно. Тогда как при воздействии излучением TFL это значение составляло 1 Дж. Таким образом, порог ретропульсии для TFL в 5 и 2 раза выше, нежели для Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Степень ретропульсии увеличивается прямо пропорционально росту энергии импульса (График 4).

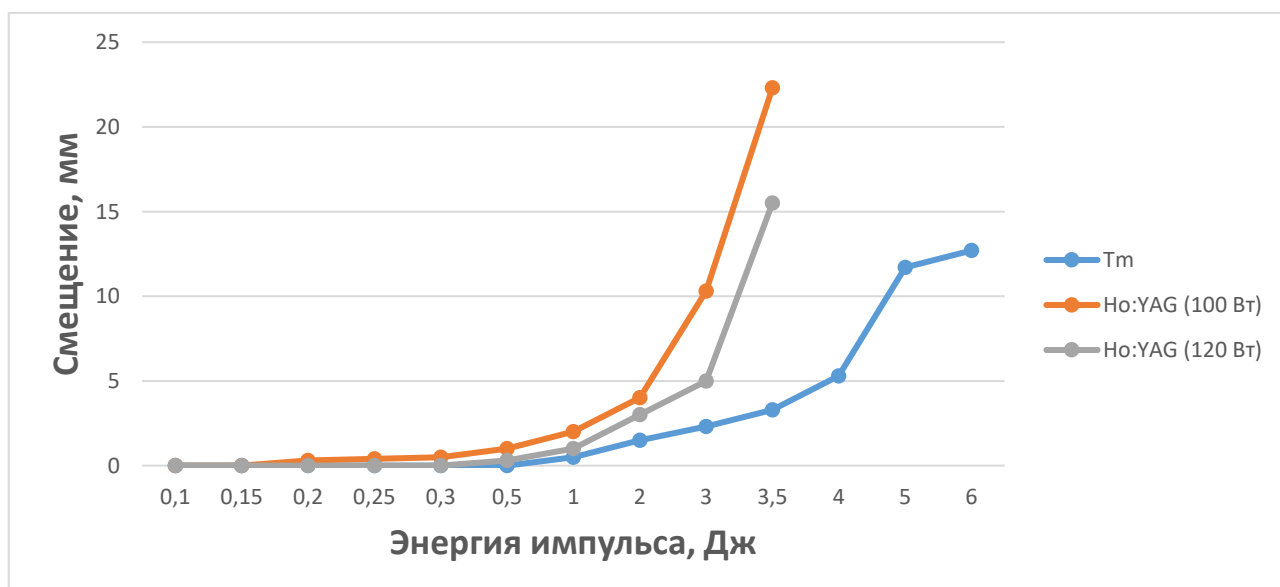


График 4 – Сравнение линейного смещения BegoStone при использовании одиночных импульсов излучения TFL, Ho:YAG (100 Вт), Ho:YAG (120 Вт)

При воздействии излучением в режиме 0,5 Дж x 30 Гц = 15 Вт процесс абляции ткани возникает на расстоянии 0 мм от стенки мочеточника и заканчивается на расстоянии 0,5 мм.

При этом глубина аблации составляет 0,85 и 0,5 мм, соответственно. При расстоянии торца лазерного волокна от стенки мочеточника больше 0,5 мм повреждения стенки мочеточника не наблюдается. Использование режима $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$ сопровождается менее повреждающими действиями, так как аблация ткани происходит на расстоянии только 0 мм от стенки мочеточника с глубиной аблации 0,74 мм. В случае удаления торца лазерного волокна от стенки мочеточника $\geq 0,5$ мм аблации последней не наблюдается. При воздействии излучением в режиме $0,5 \text{ Дж} \times 30 \text{ Гц} = 15 \text{ Вт}$ ширина аблации на расстоянии 0 мм и 0,5 мм торца лазерного волокна от стенки мочеточника составляет 0,48 и 0,4 мм, соответственно. А в режиме $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$ на расстоянии 0 мм от стенки мочеточника ширина аблации составляет 0,5 мм (Таблица 5).

Таблица 5 – Значения глубины и ширины аблации стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи в зависимости от параметров лазерного излучения и расстояния торца лазерного волокна от стенки мочеточника

Энергия импульса, Дж	Частота, Гц	Средняя мощность, Вт	Расстояние, мм	Глубина аблации, мм	Ширина аблации, мм
0,5	30	15	0	0,85	0,48
			0,5	0,5	0,4
			1	0	0
			1,5	0	0
			2	0	0
			2,5	0	0
			3	0	0
			3,5	0	0
			4	0	0
0,2	80	16	0	0,74	0,5
			0,5	0	0
			1	0	0
			1,5	0	0
			2	0	0
			2,5	0	0
			3	0	0
			3,5	0	0
			4	0	0

На Рисунке 5 представлены кадры скоростной съемки при дроблении гипсового фантома в режиме распыления (0,2 Дж – 50 Гц – 10 Вт) в рамках эксперимента по определению механизма литотрипсии. Видно, что при лазерном импульсном воздействии происходит выброс облака микроскопических фрагментов камня в жидкость. На кадре, выполненном через 12 мс после начала абляции гипсового фантома, отчетливо видны отдельные частички выброшенного из зоны воздействия материала. Большинство пылеобразных фрагментов имеет размеры в диапазоне 1-10 мкм, самые крупные единичные частички достигают в поперечнике 50 мкм.

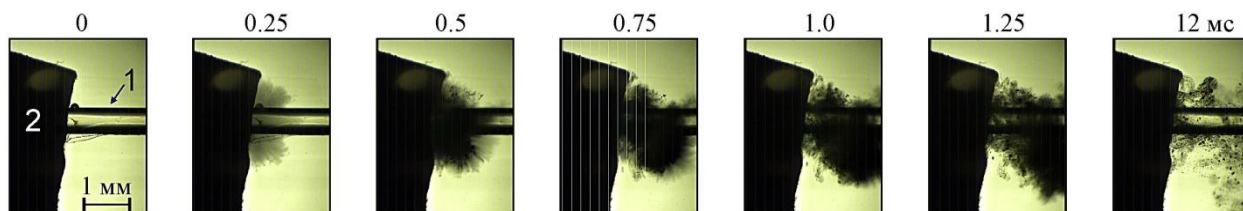


Рисунок 5 - Кадры скоростной съемки при дроблении гипсового фантома камня в режиме «распыление». 1 - лазерное волокно, 2 – гипсовый фантом. Наверху указано время в микросекундах

На Графике 6 представлены фрагменты акустического сигнала, зарегистрированного гидрофонами при воздействии лазерного излучения на гипсовый фантом. На кривых выделяются несколько коротких мощных импульсов, длительность которых не превышает 5 мкс. При этом, акустический шум пакета волн начинается с более широкого и с существенно меньшей амплитудой импульса-предвестника. После всплеска акустической энергии наблюдаются последующие затухающие осцилляции. Амплитуды максимальных импульсов, зарегистрированных игольчатым гидрофоном, составляют ~ 40 атм и ~ 27 атм. Отметим, что последний из этих импульсов отстает от предвестника примерно на 0,4 мс, что соответствует длительности лазерного импульса. Таким образом, эксперименты показали, что при дроблении гипсового фантома при помощи лазерного излучения в режиме «распыление»: 1) происходит активный взрывоподобный выброс микроскопических (1-50 мкм) фрагментов гипсового фантома в жидкость (кадры скоростной съемки на рисунке 18) и 2) этот выброс сопровождается генерацией мощных коротких акустических сигналов с максимальными амплитудами в десятки атмосфер (результаты акустической съемки на Графике 6).

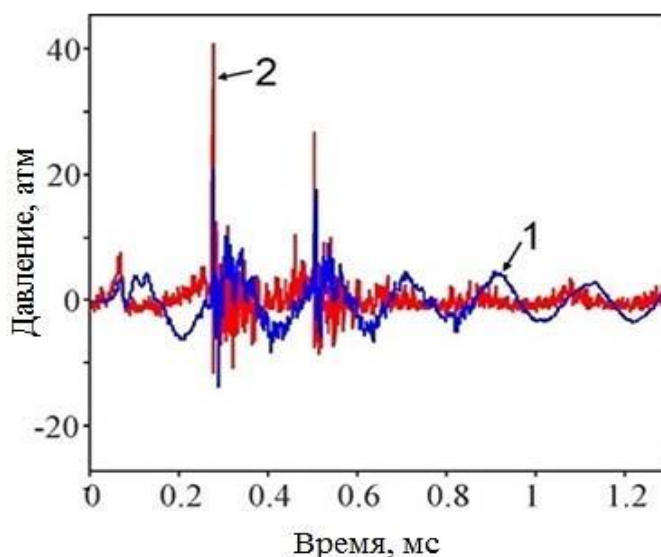


График 6 - Фрагменты акустических сигналов, зарегистрированных широкополосным гидрофоном 8103 (1) и игольчатым (2) при дроблении гипсового фантома камня в режиме «распыление». Давление пересчитано для расстояния 100 мкм

При лазерном дроблении камней выделяют несколько механизмов. Излучение лазера с короткой длиной импульса (<10 мкс) продуцирует ударную волну, которая фрагментирует камень механически (фотоакустический механизм). Физически данный механизм характеризуется тем, что за время действия импульса, вызванное быстрым разогревом, напряжение не успевает покинуть область, в которой поглощается основная часть лазерной энергии. При этих условиях лазерная энергия может эффективно переходить в механическую или акустическую из-за термоупругого отклика. Напротив, излучение лазера с длительностью импульса >10 мкс вызывает существенное повышение температуры в зоне лазерного воздействия при минимальных акустических волнах. В таком случае материал камня удаляется путем испарения, плавления, термомеханических напряжений и/или химической декомпозиции (фототермический механизм). Физически этот механизм характеризуется тем, что за время действия импульса тепло, образованное в среде в результате поглощения лазерной энергии, не успевает покинуть область, в которой основная часть лазерной энергии поглощается. В случае длинного импульса сброс давления из нагреваемой области происходит уже во время лазерного нагрева и скачок давления в этом случае меньше, чем при реализации условий фотомеханической абляции. Для еще более длинных импульсов и непрерывного лазерного излучения может реализоваться механизм разрушения ткани, связанный с термокавитацией, при которой осуществляется переход воды в околоскритическую или даже сверхкритическую область температур и давлений. Первоначально в воде, благодаря поглощению лазерного излучения, постепенно формируется перегретая область. Из-за флуктуаций происходит взрывное кипение нагретой жидкости с образованием в случае свободного объема воды быстро

расширяющегося парогазового пузырька. Достигнув своего максимального размера, пузырек также быстро схлопывается, вызывая скачок давления, образование кумулятивных струй и ударной волны, что приводит к разрушению камня. В случае замкнутого объема порового пространства вода при взрывном кипении превращается в сжатый до высокого давления пар с одновременным повышением давления, которое разрушает камень. Проведенные исследования показали, что для большинства камней размер пор составляет 1-100 мкм.

Исходя из проделанных экспериментов, мы полагаем, что в нашем случае разрушение фантома камня при лазерном импульсном воздействии происходит в основном из-за термокавитации в поровом пространстве фантома, заполненного водой. С точки зрения развития дальнейших физических процессов важно, что термокавитация происходит в замкнутом микроскопическом пространстве. Скачок давления, возникающий в этом объеме при быстром нагреве воды (1.6 МПа при температуре 200 °С и уже 4 МПа при 250 °С) способен привести к разрушению фантома.

С целью подтверждения клинической эффективности и безопасности использования излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт на основе полученных результатов экспериментов выполнены миниперкутанные нефролитотрипсии (миниПНЛ) (n=5), уретеролитотрипсии (n=5), контактные цистолитотрипсии (n=5).

В Таблице 6 представлены характеристики камней и параметры излучения TFL в группах миниПНЛ, уретеролитотрипсии и контактной цистолитотрипсии. На основании полученных результатов экспериментальных исследований *in vitro*, описанных выше, были подобраны эффективные параметры излучения тулиевого волоконного лазера.

Таблица 6 – Характеристики конкрементов и режимов излучения тулиевого волоконного лазера

Вид операции	Количество пациентов (N)	Средний размер камня, мм (минимум – максимум, мм)	Средняя плотность камня, ед. Хаунсфилда (НУ) (минимум – максимум, НУ)	Параметры излучения, Дж x Гц = Вт
Миниперкутанная нефролитотрипсия	1	14	1640	1 x 10 = 10
	1	23	1400	1,5 x 5 = 8
	3	17 (11-21)	933,3 (500-1200)	0,5 x 30 = 15
Уретеролитотрипсия	2	7,5 (7-8)	756,5 (713-800)	0,2 x 40 = 8
	3	11,3 (8-13)	1299 (1117-1600)	0,5 x 16 = 8
Контактная цистолитотрипсия	4	9,5 (7-12)	877,8 (581-1240)	1 x 10 = 10
	1	26	1400	0,5 x 80 = 40

Миниперкутантные нефролитотрипсии, уретероскопии и контактные цистолитотрипсии проводились с использованием лазерных волокон диаметром 400 мкм, 200 мкм и 600 мкм, соответственно. В ходе проведенных операций в каждой группе камни были успешно разрушены и эвакуированы из мочевых путей. В группе миниПНЛ у всех пациентов операция заканчивалась дренированием ЧЛС нефростомическим дренажем Ch16, в группе уретероскопии – дренированием верхних мочевых путей катетером-стентом Ch7, в группе контактной цистолитотрипсии – дренированием мочевого пузыря трёхходовым уретральным катетером. С целью оценки эффективности выполненных операций во всех группах был использован показатель SFR (stone free rate – «частота отсутствия камней»). «Отсутствие камней» после миниПНЛ и уретероскопии определялось как наличие клинически незначимых фрагментов размерами ≤ 3 мм или их отсутствие, а в группе контактной цистолитотрипсии определялось как отсутствие фрагментов. В группах уретероскопии и миниПНЛ для определения значения SFR на первые сутки после операции всем пациентам была выполнена нативная компьютерная томография органов мочевой системы, а в группе контактной цистолитотрипсии – ультразвуковое исследование мочевого пузыря. Таким образом, в группе уретеролитотрипсии показатель SFR составил 80%, миниПНЛ - 80%, контактной цистолитотрипсии – 100%. Ориентируясь на классификацию осложнений Clavien-Dindo, во всех трёх группах степень не превышала первую (I). В группах миниПНЛ у одного пациента и контактной цистолитотрипсии у одного пациента в послеоперационном периоде была отмечена макрогематурия, потребовавшая дополнительной инфузионной терапии. В группе уретеролитотрипсии у одного пациента в послеоперационном периоде была отмечена гипертермия длительностью менее 24 часов, потребовавшая назначения жаропонижающего препарата.

ВЫВОДЫ

1. В режиме «распыление» скорость дробления камней из кальций-оксалат моногидрата, гипсовых фантомов, смешанных камней, из мочевой кислоты излучением TFL выше в 4,1; 4,4; 2,9; 2,3 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Скорость разрушения камней из мочевой кислоты в режиме «фрагментация» излучением TFL в 1,8 раз выше, чем излучением Ho:YAG (120 Вт) ($p < 0,001$). Скорость литотрипсии увеличивается прямо пропорционально увеличению средней мощности излучения тулиевого волоконного лазера ($p < 0,05$).

2. Рост температуры ирригационной жидкости в экспериментальных кюветах при использовании TFL и Ho:YAG (120 Вт) с равными параметрами излучения и скорости потока воды одинаковый ($p < 0,001$). Температура ирригационной жидкости увеличивается прямо

пропорционально увеличению средней мощности излучения тулиевого волоконного лазера ($p < 0,05$). При воздействии излучением TFL в режиме $0,5 \text{ Дж} \times 30 \text{ Гц} = 15 \text{ Вт}$ процесс абляции ткани возникает на расстоянии 0 мм от стенки мочеточника и заканчивается на расстоянии $0,5 \text{ мм}$. При этом глубина абляции составляет $0,85 \text{ мм}$ и $0,5 \text{ мм}$, а ширина абляции – $0,48 \text{ мм}$ и $0,4 \text{ мм}$, соответственно. При использовании режима $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$ абляция ткани происходит на расстоянии только 0 мм от стенки мочеточника с глубиной и шириной абляции $0,74 \text{ мм}$ и $0,5 \text{ мм}$, соответственно ($p < 0,05$).

3. Порог ретропульсии для излучения TFL в 5 и 2 раза выше, чем для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно ($p = 0,04$). Порогами ретропульсии для Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) являются энергии импульсов, равные $0,2 \text{ Дж}$ и $0,5 \text{ Дж}$, соответственно, для TFL – 1 Дж . Степень ретропульсии при использовании излучения TFL ниже, нежели для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт). При повышении энергии импульса излучения TFL, Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) прямо пропорционально увеличивается степень ретропульсии.

4. Разрушение фантома камня при воздействии на него излучением TFL происходит за счет термокавитации в поровом пространстве фантома, заполненного водой.

5. Литотрипсия в почке, мочеточнике и мочевом пузыре *in vivo* с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны $1,94 \text{ мкм}$ с максимальной пиковой мощностью 500 Вт возможна. В группе уретеролитотрипсии показатель SFR составил 80% , миниПНЛ – 80% , контактной цистолитотрипсии – 100% . По классификации осложнений Clavien-Dindo во всех трёх группах степень не превышала первую (I).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тулиевый волоконный лазер с длиной волны $1,94 \text{ мкм}$ с пиковой мощностью 500 Вт можно эффективно и безопасно использовать в клинической практике для дробления камней любого химического состава в мочевых путях в режимах «фрагментация» и «распыление».

2. При выполнении тулиевой волоконной литотрипсии можно использовать параметры лазерного излучения со средней мощностью $\leq 16 \text{ Вт}$ при скорости потока ирригационной жидкости не менее 24 мл/мин .

3. При выполнении тулиевой волоконной литотрипсии можно использовать параметры лазерного излучения со средней мощностью $16 - 40 \text{ Вт}$ при скорости потока ирригационной жидкости $> 40 \text{ мл/мин}$.

4. При скорости потока ирригационной жидкости равной 320 мл/мин, неограниченном операционном пространстве и большой ёмкости мочевых путей (мочевой пузырь) можно использовать режимы с высокой средней мощностью (> 40 Вт).

5. При выполнении тулиево-волоконной литотрипсии конец лазерного волокна необходимо располагать от стенки мочевых путей на расстоянии ≥ 1 мм.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лекарев В.Ю.** Воздействие лазерного излучения с длиной волны около 2 мкм на мягкие ткани в газовой и водной среде / А.З. Винаров, А.М. Дымов, Н.И. Сорокин, В.П. Минаев // **Лазерная медицина.** – 2017. – Т.21, №4. – С.50-55.

2. **Лекарев В.Ю.** Экспериментальное обоснование тулиево-волоконной литотрипсии / Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.В. Еникеев, Д.Г. Цариченко, Р.Е. Климов, В.А. Андреева, А.А. Коваленко // **Урология.** – 2018. – №5. – С.74-80.

3. **Лекарев В.Ю.** Оптимизация параметров суперимпульсного тулиево-волоконного лазера с длиной волны излучения 1,94 мкм при миниперкутанной литотрипсии / Р.Е. Климов, Д.Г. Цариченко, А.М. Дымов, Г.Н. Акопян, Д.В. Чиненов, Д.О. Королев, С.Х. Али, А.Н. Герасимов, Л.М. Рапопорт, Д.В. Еникеев // **Вопросы урологии и андрологии.** – 2020. – Т.8, №1. – С.45-51.

4. **Lekarev V.Yu.** Mechanism of lithotripsy by superpulse thulium fiber laser and its clinical efficiency / А.М. Dymov, А.З. Vinarov, N.I. Sorokin, V.P. Minaev, N.V. Minaev, S.I. Tsyripina, V.I. Yusupov // **Applied Sciences.** – 2020. – №21. – С.10 [**Scopus**].

5. **Лекарев В.Ю.** Ретроградная интратрениальная хирургия с использованием суперимпульсного тулиево-волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм / Р.Е. Климов, Д.Г. Цариченко, А.М. Дымов, Г.Н. Акопян, Д.В. Чиненов, Д.О. Королев, С.Х. Али, А.Н. Герасимов, Л.М. Рапопорт, Д.В. Еникеев // **Урология.** – 2021. – №1. – С.28-32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СОМ - камень, состоящий из кальций-оксалат моногидрата

Но:YAG - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм.

Но:YAG (100 Вт) - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм и со средней мощностью 100 Вт.

Но:YAG (120 Вт) - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм и со средней мощностью 120 Вт.

Тm:YAG - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами тулия, с длиной волны 2,01 мкм.

TFL - волоконный лазер, активированный ионами тулия, с длиной волны 1,94 мкм и с максимальной пиковой мощностью 500 Вт.

BegoStone - гипсовый фантом

МКБ - мочекаменная болезнь

HU - шкала единиц Хаунсфилда

SFR - stone free rate («частота отсутствия камней»)